MEDECINE

INTER MEMO 2008

Fiches de synthèse illustrées pour l'ECN

Lecture Critique d'Article

G. MERCIER



VG



Fiches de synthèse illustrées pour l'ECN

Lecture Critique d'Article

Grégoire Mercier

Editions VERNAZOBRES-GREGO

Editions Vernazobres-Grego
99, bd de l'Hôpital
75013 Paris
Tel. : 01 44 24 13 61
www.vernazobres-grego.com

ISBN : 2-84136-713-9

AVANT PROPOS

L'épreuve de lecture critique d'article peut sembler déroutante au premier abord. L'étudiant en médecine est souvent peu familier des concepts auxquels elle fait appel. Son coefficient, élevé, en fait une épreuve majeure susceptible de faire la différence. D'autant plus qu'il n'est pas nécessaire d'ingurgiter une grande quantité d'information pour réussir, mais plutôt de s'approprier quelques concepts et d'appliquer une méthodologie simple.

Ce livre n'est pas un ouvrage complet de biostatistiques ou de méthodologie, mais plutôt un outil d'apprentissage et de révision synthétique. Il couvre l'ensemble des objectifs de l'épreuve tels que définis par le CNCI.

L'objectif de la LCA n'est pas tant de rechercher coûte que coûte la faille dans un article. L'intérêt est au contraire de savoir en extraire l'essentiel, c'est-à-dire ce qu'un bon article peut apporter à la pratique de la médecine.

Cet ouvrage est clairement orienté vers la réussite de l'épreuve de LCA à l'ENC. Puisse-t-il aussi offrir aux futurs médecins l'autonomie désormais nécessaire dans l'assimilation d'une littérature médicale toujours plus abondante.

G. Mercier

TABLE DES MATIERES

L'épreuve de LCA en pratique

1. **Les articles :**
   - Médicaux scientifiques originaux (rapportant une étude d'observation ou expérimentale) ;
   - De bonne qualité ;
   - Traitant d'un sujet du programme du 2ème cycle (BO n° 31 du 30 août 2001) ;
   - Issus d'une revue médicale avec comité de lecture ;
   - En français (traduction possible) ;

2. **Les modalités pratiques :**
   - Une épreuve de 3 heures comptant pour 5 puis 10% de la note globale ;
   - Deux parties : résumé (30% de la note) et questions (70 %) ;
   - Libre répartition du temps entre les 2 parties ;
   - Article utilisé en entier ou partiellement ;
   - Le résumé, les noms des auteurs et la référence de la revue seront supprimés ;
   - Epreuve rédactionnelle : phrases construites, pas de style télégraphique ;
   - Pas d'abréviations sauf celles figurant sur le site du CNCI.

3. **Le résumé :**
   - Structuré en fonction du contenu de l'article ;
   - Le plus souvent : objectifs de l'étude, méthodes, résultats et conclusion ;
   - Fidèle à l'article, y compris ses défauts ;
   - Pas plus de 250 mots.

4. **Les questions :**
   - 6 à 10 questions ;
   - Formulées dans un langage simple ;
   - Pas de cadre de réponse ;
   - En moyenne, réponse à chaque question sous forme de phrases en 10 à 20 lignes ;
   - Sur les 24 objectifs pédagogiques répartis en 6 chapitres :
     - I. Savoir identifier l'objet et la question étudiée
     - II. Savoir critiquer la méthodologie
     - III. Savoir critiquer la présentation des résultats
     - IV. Savoir critiquer l'analyse des résultats et la discussion
     - V. Savoir évaluer les applications cliniques
     - VI. Savoir critiquer la forme de l'article

- Ce qui peut éventuellement tomber :
    - Commentaire de tableaux, figures ou calculs statistiques
    - Discussion sur la forme de l'article
    - Nouvelle rédaction du titre ou d'un paragraphe
- Ce qui ne devrait pas tomber :
    - Calcul nouveau
    - Questions de mémorisation sur le sujet étudié
    - Questions s'écartant de l'article.

5. La correction :

- Double correction ;
- Selon des grilles de réponses : une pour les questions (sur 100 points non divisibles) et une pour le résumé (sur 50 points non divisibles) ;
- Pour le résumé, l'étudiant doit indiquer le nombre de mots et une pénalité proportionnelle au dépassement est prévue ;
- Points négatifs possibles.

Identifier l'objet d'un article médical scientifique, parmi les suivants : évaluation d'une procédure diagnostique, d'un traitement, d'un programme de dépistage, estimation d'un pronostic, enquête épidémiologique…

OÙ ?



Titre

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

L'essentiel pour comprendre :

Objet = **domaine** dans lequel l'article a un impact

= **situation** que l'article aide à gérer en pratique

Correspond au **type de décision médicale** induite par les conclusions.

Ne pas confondre avec :

- Question étudiée (cf. objectif 2)
- Méthode employée et plan expérimental (cf. objectif 8)

Comment identifier l'objet ?

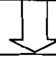


Très souvent dès la lecture du titre

Toujours dans l'introduction (contexte de l'étude, problématique générale abordée)

Une question de **bon sens** avant tout !

Les objets au programme de la LCA



- Evaluation d'un **traitement** ou d'une **procédure thérapeutique**
- Evaluation d'une **procédure diagnostique**
- Evaluation d'un **programme de dépistage**
- Estimation d'un **pronostic**
- Enquête **épidémiologique**

Les types d'articles suivants sortent a priori du champ de la LCA :

- *Case reports* et *case series*
- Revues systématiques
- Méta analyses
- Evaluation médico-économique
- Editoriaux et mises au point
- Lettres et droits de réponses

Identifier la « question » étudiée.



Titre

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

L'essentiel pour comprendre :

- La question étudiée permet d'évaluer l'**intérêt** et la **pertinence** de l'article.
- La **méthode utilisée** doit être choisie en fonction de cette question.

QUESTION ETUDIEE → **PERTINENCE ?** / **METHODE OK ?**

Les composantes de la question

- **Type de question**
- **Patients** : âge, sexe, pathologie, antécédents...
- **Intervention ou exposition** : traitement, procédure diagnostique, facteur de risque, facteur pronostique, programme de dépistage...
- **Comparaison** éventuelle
- **Critère de jugement**

Comment identifier la question ?

- Parfois dans le titre
- Toujours **à la fin de l'introduction**
- Correspond à l'**objectif principal**

Objet = Evaluation d'un traitement :

Types de questions :

- Etudier les caractéristiques **pharmacologiques** et/ou **toxicologiques** d'un traitement
- **Comparer** un traitement au **placebo** (efficacité pharmacologique OU clinique*)
- **Comparer** un traitement au **traitement de référence** (efficacité pharmacologique OU clinique*)
- **Comparer deux stratégies thérapeutiques**

*Efficacité pharmacologique = essai explicatif ; efficacité clinique = essai pragmatique (cf. objectif 8)

2 catégories d'essais de phase III :

- Essais de **supériorité** (les plus fréquents) : démontrer qu'un traitement est **supérieur** à un autre
- Essais d'**équivalence** : démontrer que la différence d'efficacité entre 2 traitements est **négligeable**

Rappel : les quatre phases de l'évaluation thérapeutique chez l'homme :

Phase	Question étudiée	Population étudiée
I	Tolérance, pharmacocinétique	Volontaires sains (le plus souvent)
II	Activité biologique, dose efficace, efficacité	Malades
III	Efficacité par rapport au placebo ou au traitement de référence	Malades
IV	Pharmacovigilance (post AMM)	Malades

Objet = Enquête épidémiologique :

Types de questions :

- **Descriptive :** Caractériser une population (incidence, prévalence)
- **Etiologique** : Déterminer si un facteur est responsable d'un événement (facteur de risque)

Objet = Evaluation diagnostique :

- Evaluer la **fiabilité** d'une procédure (précision, reproductibilité intra et inter observateur)
- Evaluer la **validité** d'une nouvelle procédure par rapport au *gold standard*
- Comparer **plusieurs procédures**
- Comparer les performances d'une procédure donnée sur **plusieurs populations**

Objet = Estimation d'un pronostic :

Types de questions :

- Etudier l'**évolution**, les **complications** et la **survie** d'un groupe de malades
- Mettre en évidence un **facteur pronostique**

Objet = Evaluation d'un prog. de dépistage :

Types de questions :

- Evaluer l'**efficacité** d'un programme de dépistage (mortalité)
- Evaluer la **coût-efficacité** d'un programme de dépistage (*hors programme de la LCA*)

OBJECTIF 3

Identifier les caractéristiques de la population étudiée

Titre

Introduction

Méthodes

OÙ ? → **Résultats**

Discussion

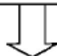
L'essentiel pour comprendre :

POPULATION CIBLE	= sujets **théoriquement concernés** par la question posée, à qui l'on voudrait pouvoir **extrapoler** les résultats (Ex : tous les malades à la phase aiguë d'un IDM, sans restriction de lieu, de sexe, d'âge, de sévérité de la maladie)
?	
POPULATION ETUDIEE	= sujets **réellement inclus** dans l'étude (**échantillon**)

La population étudiée peut s'avérer **différente** de la population cible théorique, par exemple en terme d'âge, de sexe-ratio, de sévérité ou d'ancienneté de la maladie, etc.

Dans ce cas, les conclusions de l'étude ne sont **pas toujours généralisables** à la population cible.

Comment identifier ces caractéristiques ?



Dans la partie **résultats** :

- 1[er] chapitre : "caractéristiques" de base ou "caractéristiques à l'inclusion"
- Décrites dans le texte et **synthétisées sous forme de tableau +++**

Tableau
Descriptif de la cohorte des 156 primo-AVC hémisphériques

	Valeur	Écart type
Âge	72	15
Patients de plus de 80 ans	45 (29 %)	
Seul à domicile	49 %	
En activité professionnelle	15 %	
Hémiplégie droite	59 %	
Étiologie ischémique	85 %	
Coma initial	11 %	
Aphasie j2	41 %	
Apraxie j2	21 %	
Agnosie j2	6 %	
Hémianopsie j2	12 %	
Durée moyenne de séjour en SSR	62	

OBJECTIF 4

Analyser les modalités de sélection des sujets, critères d'inclusion et critères d'exclusion.

Titre

Introduction

OÙ ?  **Méthodes**

Résultats

Discussion

L'essentiel pour comprendre : 2 étapes-clés

POPULATION CIBLE

= population **théoriquement concernée par la question** posée
(Ex. : tous les patients à la phase aiguë d'un IDM)

ETAPE 1 : DEFINITION DE LA POPULATION SOURCE — **BIAIS ?**

POPULATION SOURCE

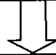
= population **dont provient effectivement l'échantillon**
(Ex. : les hommes admis en 2006 à l'USIC du CHU de X pour IDM, hors récidives)

ETAPE 2 : SELECTION DE L'ECHANTILLON — **BIAIS ?**

POPULATION ETUDIEE

= sujets **réellement inclus** dans l'étude **(échantillon)**
(Ex. : les 92 patients finalement inclus)

Comment est définie la population source ?



Le lieu et la période de l'étude :

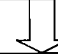
- Début et fin de la période d'inclusion
- Sujets sains ou malades ?
- Médecine de ville ou hôpital ?
- Ambulatoire, court, moyen ou long séjour ?
- CH général ou service spécialisé d'un CHU ?

Ex : en CHU, les patients présentent souvent des pathologies plus avancées ou compliquées.

Les critères d'inclusion et d'exclusion :

- Age, sexe
- Autres caractéristiques sociodémographiques
- Comorbidités et facteurs de risque
- Stade de la maladie, formes cliniques particulières
- Prise en charge antérieure et traitements concomitants

Comment est sélectionné l'échantillon ?



L'idéal : inclure **toute la population source**.

Le plus souvent **impossible** (faisabilité et coût).

⇒ Méthodes de sélection, de la - à la + biaisée :

- Recrutement **aléatoire** (tirage au sort)
- Recrutement **séquentiel** (1 patient / X)
- **Volontariat** (biais +++ : patients les plus motivés, les moins satisfaits, etc.)

Ex 1 : "*L'étude X est basée sur un échantillon aléatoire issu de l'ensemble de la population des Etats-Unis d'Amérique âgée d'au moins 2 mois.*"

Ex 2 : "*Entre janvier 1995 et juin 2000, tous les dossiers de femmes enceintes hospitalisées pour pré éclampsie ou éclampsie en gynéco-obstétrique ou en anesthésie-réanimation au CHU de X ont été analysés.*"

Quelques cas particuliers :

Essai thérapeutique pragmatique vs. explicatif (cf. objectif 8) :

Les critères d'inclusion sont très restrictifs dans les essais dits « explicatifs », puisque l'objectif est de décrire l'efficacité pharmacologique d'un traitement dans des conditions quasi expérimentales. Ils sont **plus larges dans les essais dits « pragmatiques »**, l'objectif étant alors de décrire l'efficacité clinique du traitement dans la « vraie vie ».

Etude pronostique :

Pour une pathologie donnée, une **cohorte hospitalière** risque de montrer **plus de complications** et une **mortalité accrue** par rapport à une cohorte de patients à domicile. La **maladie**, son **ancienneté** et les **stades** ou **marqueurs de gravité** doivent donc être précisément décrits.

Evaluation diagnostique :

La constitution de l'échantillon étudié doit absolument tenir compte de **l'utilisation du test en pratique**.

Par exemple, si l'on veut pouvoir utiliser le test pour diagnostiquer **toutes les formes** de la maladie étudiée, toutes ces formes doivent être représentées, et pas uniquement des stades avancés.

OBJECTIF 5

Analyser la technique de randomisation, le cas échéant.

Titre

Introduction



Méthodes

Résultats

Discussion

L'essentiel pour comprendre :

- Randomisation = **allocation aléatoire des sujets dans les groupes** soumis à comparaison
- Objectif : garantir **l'imprévisibilité de l'assignement** : chaque patient a la même probabilité de recevoir chaque traitement.

⇒ Groupes **identiques en moyenne** au début de l'étude. L'effet observé peut donc être attribué au traitement, sous réserve que l'essai soit bien fait.

Attention !

- Du fait du hasard, une randomisation peut produire des **groupes non comparables**, surtout si les effectifs sont faibles.
- **D'autres procédures aléatoires** peuvent intervenir dans une étude, qui sont **à distinguer** de la randomisation dans les groupes :
    - **Sélection aléatoire** de l'échantillon (tirage au sort)
    - **Attribution aléatoire** d'un observateur (radiologue par exemple) lors d'une évaluation diagnostique.

Dans quels cas randomiser ?

- Il n'est **pas toujours pertinent de randomiser** les sujets inclus. C'est par définition inutile lorsqu'il n'y a qu'un groupe (suivi d'une cohorte ou étude transversale) ou quand l'allocation est déterminée par l'état du patient (étude cas-témoins ou de cohorte).
- Etude d'observation : non randomisée
- Expérience (essai) : **randomisé**.
- Cependant, même dans le cadre d'un essai, **randomiser peut être impossible** (pour des raisons de faisabilité et/ou d'éthique). Il serait par exemple difficile de justifier une randomisation pour étudier l'impact du mode de transport à l'hôpital sur l'efficacité du traitement à la phase aigue d'un IDM.
- Les raisons de ce choix **doivent apparaître clairement** dans la méthodologie.

Comment randomiser ?

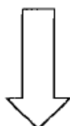
La mention isolée du mot « randomisation » ne suffit pas à garantir qu'elle a été bien faite. Les **modalités pratiques** doivent être décrites, et notamment la façon dont la **séquence** de randomisation a été créée (la liste de numéros qui détermine l'allocation d'un traitement à chaque patient au fur et à mesure de son inclusion), d'éventuelles **restrictions** à la randomisation, sa **mise en œuvre** et son **organisation** générale.

Génération de la séquence de randomisation

Meilleure méthode : générer une **liste aléatoire de numéros** à partir de **tables** *ad hoc* ou d'un **programme informatique** spécifique. A chaque numéro correspond une boîte de traitement. Pour garantir l'aveugle, les boîtes sont **indiscernables** et la vraie nature du traitement délivré n'est disponible ni pour l'investigateur, ni pour le patient (sinon : essai en ouvert).

Exemples de **méthodes d'allocation biaisées** (car plus ou moins prévisibles) :

- Date de naissance du patient
- Initiales du patient
- Date d'entrée à l'hôpital ou date d'inclusion dans l'essai
- Numéro de dossier hospitalier

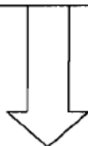


Restrictions à la randomisation :

La randomisation « simple » consiste à randomiser les patients **un par un au fur et à mesure de leur inclusion** dans l'essai. D'autres techniques sont parfois utilisées, dont voici les principaux avantages et limites :

Technique	Avantages	Limites
Randomisation par blocs	Equilibre de taille garanti entre les groupes	Prévisibilité possible à la fin de chaque bloc (sauf si blocs de taille variable)
Randomisation stratifiée	Comparabilité « forcée » pour certaines caractéristiques à l'inclusion	Mise en œuvre complexe
Randomisation en clusters	Indispensable si une randomisation individuelle est impossible	Source de variabilité supplémentaire à prendre en compte dans l'analyse

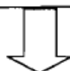
Si elles sont utilisées, ces techniques doivent être précisément **décrites** voire **prises en compte dans l'analyse**.



Mise en œuvre de la randomisation :

La mise en œuvre doit garantir son **imprévisibilité** : le médecin investigateur ne doit pas pouvoir prévoir quel traitement sera alloué au prochain patient randomisé. Cela suppose qu'il n'ait pas accès à la liste. Deux moyens garantissent cette imprévisibilité :

- Précautions particulières (**enveloppes individuelles scellées**).
- Randomisation **centralisée** : après l'inclusion, le médecin contacte un centre (par téléphone, fax, email...) qui lui donne directement un numéro pour le patient concerné.

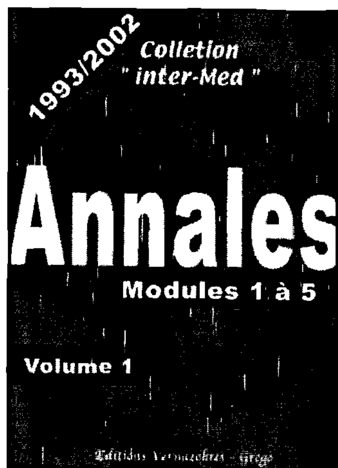


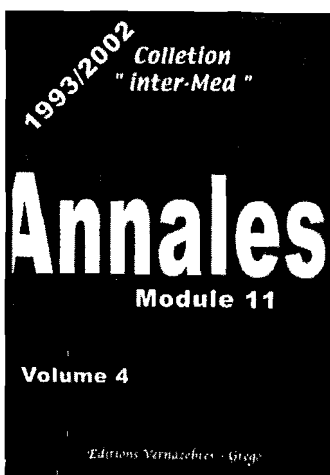
Organisation du processus de randomisation :

Des détails supplémentaires sur la façon de procéder garantissent la **qualité** de la randomisation :

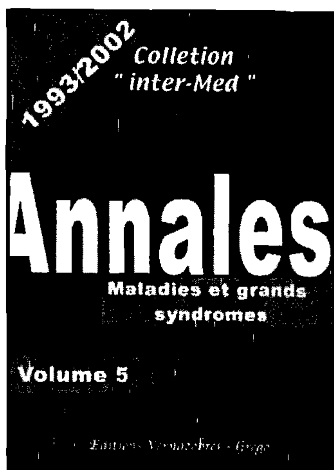
- Qui a **généré** la séquence ? (indépendance vis-à-vis de l'investigateur +++)
- Qui a **conservé** la séquence, où et dans quelles conditions ?
- Qui a inclus les **patients** et qui leur a alloué le traitement ?

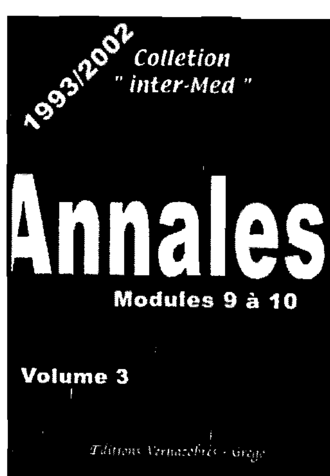
⇒ Dans la plupart des cas, la meilleure façon d'allouer le traitement aux patients est donc une randomisation **centralisée**, **équilibrée**, déterminée par une **liste** générée par un **programme informatique** ou des **tables de nombres**.

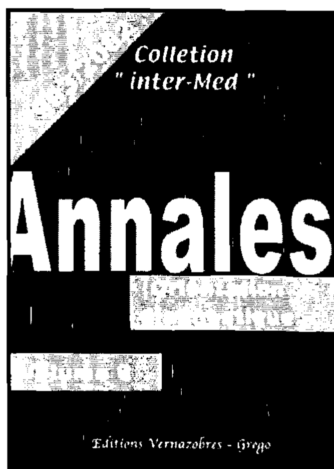


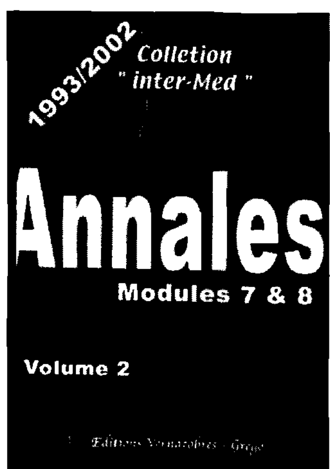


ANNALES ECN











Editions Vernazobres-Grego

OBJECTIF 6

Discuter la comparabilité des groupes soumis à la comparaison.

Titre

Introduction

Méthodes

OÙ ? → **Résultats**

Discussion

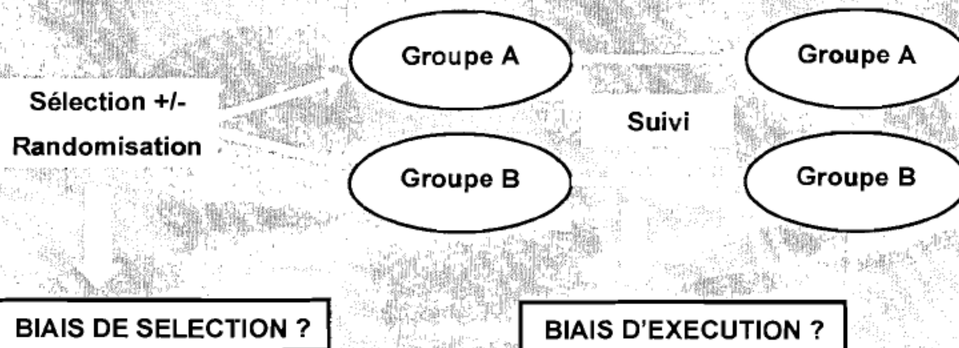
L'essentiel pour comprendre :

1. Les groupes doivent **être comparables à l'inclusion** (sinon : biais de sélection).

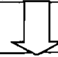
Cette comparabilité est vérifiée par l'analyse des **caractéristiques initiales** des patients

Elle ne repose **pas** sur des **tests statistiques** !

2. Les groupes doivent **rester comparables** tout au long de l'étude (sinon : biais d'exécution).



Les groupes sont-ils comparables à l'inclusion ?



- Critères : **données démographiques et cliniques à l'inclusion** (= caractéristiques de base ou caractéristiques à l'inclusion). ⇒ données résumées sous forme de **tableau**.
- En pratique : groupes **identiques pour tous les facteurs connus susceptibles d'influencer le critère de jugement**, sauf évidemment le ou les facteurs étudiés (traitement, maladie, facteur de risque ou autre).

Tableau Caractéristiques de base des patients

	Amiodarone (n = 299)	Placebo (n = 302)
Caractéristiques		
Age, moyenne (écart type), ans	61,3 (11,3)	61,9 (11,2)
Hommes	247 (82,6)	247 (81,8)
Fraction d'éjection ventriculaire gauche, moyenne (écart type), %	57 (11)	58 (12)
Classe fonctionnelle de la NYHA		
I	242 (81,0)	246 (81,5)
II	20 (6,7)	20 (6,6)
III/IV	34 (11,5)	36 (11,9)
Antécédents		
Insuffisance cardiaque congestive	74 (24,7)	74 (24,5)
Infarctus du myocarde	56 (18,7)	55 (18,2)
Accident vasculaire cérébral/AIT	28 (9,4)	22 (7,3)
Prise médicamenteuse préopératoire		
β-bloquant	176 (58,9)	168 (55,6)
IEC	141 (47,2)	138 (45,7)
Prise de β-bloquant en postopératoire	148 (49,5)	150 (49,7)

La comparaison ne repose **pas sur des tests statistiques** (sur de grands échantillons, une différence cliniquement négligeable peut être statistiquement significative) mais sur le **bon sens** et la connaissance de la pathologie étudiée.

Les groupes restent-ils comparables ?



La comparabilité initiale doit être **maintenue jusqu'au recueil du critère de jugement**. Voici les situations les plus fréquemment à l'origine d'un **biais d'exécution** :

- **Ecarts au protocole** (modification de posologie, etc.)
- **Traitements concomitants** non comparables
- **Prise en charge** hétérogène.

Les biais de suivis sont prévenus par l'**aveugle** : le patient et l'investigateur ne connaissant pas le traitement délivré, il ne peut pas y avoir de modification systématique du suivi.

Et s'ils ne le sont pas ?

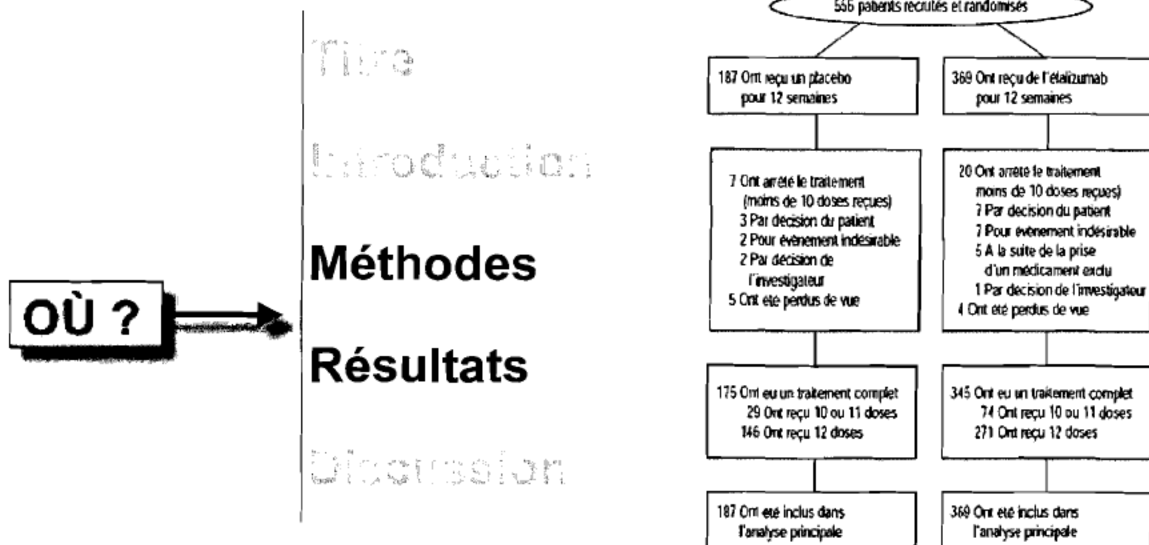


- Si non comparables au départ : l**a différence observée à la fin ne peut pas être attribuée au facteur étudié**.

Parfois, possibilité de prendre en compte ce déséquilibre en **ajustant l'analyse** sur ces facteurs grâce à des méthodes statistiques appropriées.

- Si différence au départ et absence d'ajustement : essai **biaisé**.
- Si groupes comparables au départ mais pas à la fin du fait d'un mauvais suivi : essai **biaisé**.

Discuter le choix des effectifs étudiés et leur cohérence dans la totalité de l'article.



L'essentiel pour comprendre :

• **Nombre de sujets** : détermine en partie la **puissance**

• Calcul du **nombre de sujets nécessaire :** doit être fait ***a priori*** et figurer dans l'article.

3 importantes sources de biais :

• Les **perdus de vue,**

• **Les sorties d'étude,**

• Le non respect de l'**intention de traiter**.

Idéalement, un **graphique de flux** (*flow chart*) présente les effectifs à chaque étape.

Taille de l'échantillon ?

Combien de sujets ont été inclus ?

La taille de l'échantillon étudié se trouve au début de la partie **Résultats**. Il s'agit du nombre de sujets **inclus**, qui est parfois différent du nombre de sujets vraiment analysés.

Les groupes sont-ils équilibrés ?

S'il y a plusieurs groupes et un déséquilibre de taille entre eux, ce choix doit être **justifié**.

Perdus de vue ?

Les perdus de vue sont des sujets dont **la durée de suivi n'a pas permis le recueil du critère de jugement** principal.

Leur **nombre** est un critère de qualité important, surtout pour les essais cliniques et les études pronostiques.

- Essai thérapeutique : **< 10% PDV**, équilibrés entre les bras
- Etude pronostique : **biais +++** si évènement étudié **rare**

Les sorties d'étude :

= patients pour lesquels le **Critère de Jugement Principal est disponible** mais qui n'ont **pas été pris en compte dans l'analyse principale.** Risque de biais : la sortie peut être liée au traitement.

L'intention de traiter :

Essai clinique de supériorité **:** tout patient doit être **analysé dans le groupe défini par la randomisation**, même dans les cas suivants :

- Mauvaise compliance
- Changement de traitement en cours d'essai
- Protocole mal appliqué par l'investigateur
- Retrait d'étude

Ce principe est appelé **l'intention de traiter** (ITT) et son non respect introduit un **biais d'attrition**.
Voici comment vérifier l'ITT a été respectée :

- ITT mentionnée dans la partie Méthodes
- Graphique de flux : autant de patients **analysés** que de patients **randomisés**

On parle d'analyse **per protocole** lorsque l'ITT n'est pas respectée. Elle fournit des résultats complémentaires, plus proches de l'efficacité théorique du traitement mais biaisée par rapport à son utilisation en conditions réelles. Elle est prépondérante dans les **essais d'équivalence**, mais ceux-ci sont rares.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire (NSN) :

La taille de l'échantillon détermine la **puissance** d'une étude, c'est-à-dire **sa capacité à mettre en évidence** une **différence** qui existe (pour une étude comparative) ou à fournir une estimation suffisamment **précise** (pour une étude descriptive). C'est l'équivalent du **grossissement** pour un microscope : plus l'échantillon est grand, plus l'étude est à même de répondre à la question posée.
Si l'analyse est non significative, l'interprétation dépend en partie de la puissance (cf. objectif 16).

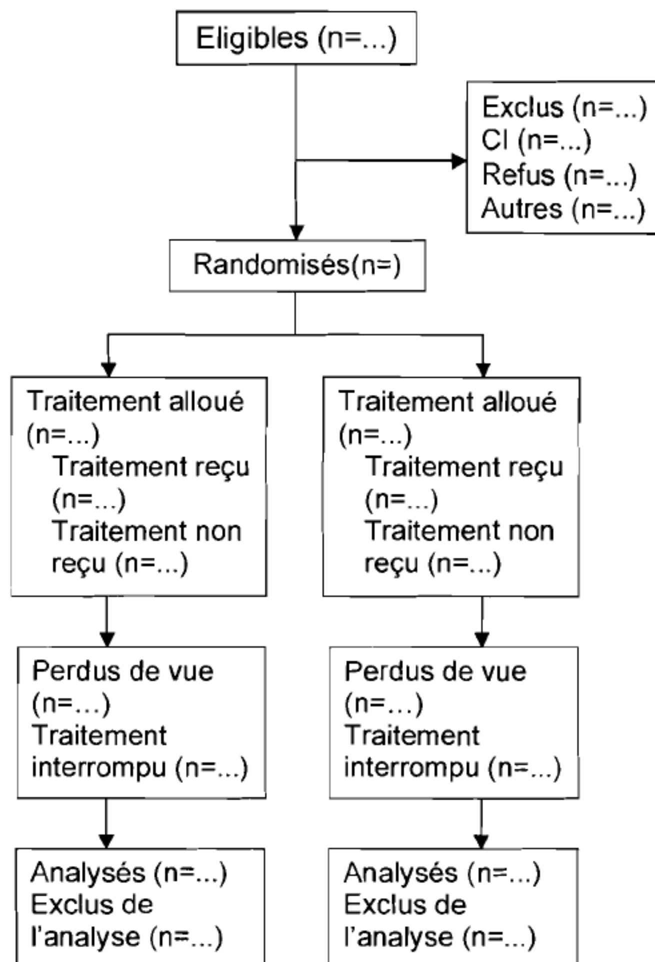
Le calcul du NSN doit être fait ***a priori*** à partir des éléments suivants :

- **Pour une étude comparative :**
  - Taille de la **différence** à mettre en évidence
  - **Niveau de base** du critère de jugement principal (si variable qualitative)
  - **Variabilité** du critère de jugement principal (si variable quantitative)
  - **Risque alpha** (fixé à 5% dans l'immense majorité des cas)
  - **Puissance** (fixée entre 80 et 95 % en général)

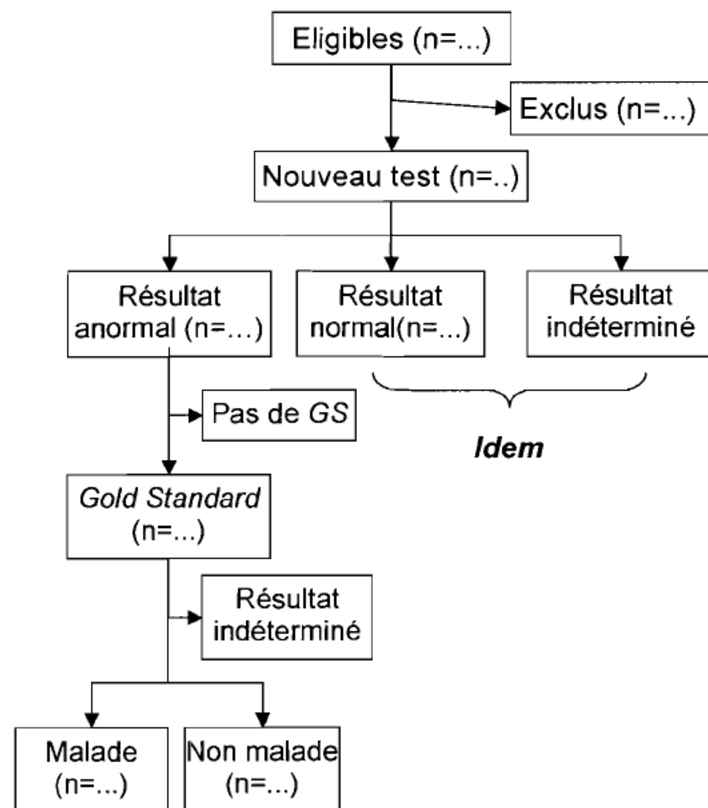
- **Pour une étude épidémiologique *ou* pronostique :**
  - Valeur du **critère de jugement principal** dans la population de référence
  - **Précision** de l'estimation recherchée

Pour un essai clinique il doit **obligatoirement** figurer dans l'article. Les éléments du calcul doivent être référencés.
Dans certaines études descriptives, le calcul du NSN est **impossible**, par exemple s'il n'y a pas de données publiées sur le facteur étudié (étude pilote).

Graphique de flux (flow chart) pour un essai thérapeutique de phase III (Recommandations CONSORT)



Graphique de flux (flow chart) pour une évaluation diagnostique (Recommandations STARD)



OBJECTIF 8

S'assurer que la méthode employée est cohérente avec le projet du travail et qu'elle est effectivement susceptible d'apporter « une » réponse à la question posée dans l'introduction.

Titre

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

OÙ ?



Double aveugle vs. simple aveugle.

L'essentiel pour comprendre :

- A chaque **type de question** correspond une **méthode de référence**
- Seule la **meilleure méthode** peut **apporter une réponse** à la question posée
- La **mise en œuvre** de la méthode choisie est également déterminante
- Seules les méthodes de type **expérimental** offrent un niveau de preuve très élevé.

Observation ou expérimentation ?

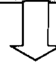
Etude expérimentale :

- **Contrôle** de tous les paramètres : sélection des sujets, facteur étudié, suivi et recueil du critère de jugement.
- **Imputation causale** licite
- Exemple type : **essai prospectif contrôlé randomisé en double aveugle et non biaisé**

Etude d'observation :

- Certains paramètres ne sont **pas contrôlés**.
- L'imputation causale doit s'appuyer sur un **faisceau d'arguments** internes et externes.
- Exemples : **enquêtes épidémiologiques**

Quelle méthode pour quelle question ?



A chaque grand type de question correspond une **méthodologie de référence** :

QUESTION	METHODE DE REFERENCE
Evaluer l'efficacité d'un traitement	Essai contrôlé randomisé (phase III)
Evaluer la validité d'une procédure diagnostique ou de dépistage	Etude transversale (comparaison du nouveau test au gold standard)
Déterminer si un facteur est responsable d'un événement	Etude de cohorte ou étude cas-témoins
Etudier le pronostic de malades	Etude de cohorte (chez des sujets malades)
Décrire une population (incidence)	Etude de cohorte (chez des sujets non malades)
Décrire une population (prévalence)	Etude transversale
Evaluer un programme de dépistage	Essai contrôlé randomisé

Le choix de la méthodologie de référence n'est **pas toujours possible** (faisabilité, éthique, coût, ...)

La méthode choisie est-elle correctement mise en œuvre ?

Evaluation thérapeutique



1- Check-list méthodologique pour un essai de phase III de supériorité :

- Essai **contrôlé**, **randomisé**, en **triple aveugle** (patient, investigateur et évaluateur ignorent le traitement reçu)
- **Echantillon représentatif** de la population habituellement traitée (population cible)
- Groupes **comparables à l'inclusion** et **maintien de la comparabilité** (suivi et traitements concomitants)
- **Critère de jugement principal unique et pertinent**
- **NSN** calculé, **suivi** complet et analyse en **intention de traiter**

2- Choix du plan d'expérience (ou plan expérimental) :

- Plan en **groupes parallèles** : (essai classique)

Sujets randomisés en 2 groupes ou plus. **Chaque groupe reçoit l'un des traitements** testés A ou B.

- Plan en **cross-over** :

Chaque sujet est son propre témoin : le premier groupe reçoit d'abord le traitement A et ensuite le B alors que le second groupe reçoit le traitement B puis le A. Période d'élimination (***wash out***) indispensable entre les 2 traitements.

- Plan **factoriel** :

Evaluation de **traitements en association**. Avec 2 traitements A et B, on obtient 4 groupes : A + B ; A + placebo ; B + placebo ; double placebo.

Evaluation d'une procédure diagnostique ou de dépistage



Check-list méthodologique :

- Comparaison au **vrai *gold standard***
- Comparaison **en aveugle** (l'investigateur ne connaît pas le statut du patient examiné)
- Echantillon **représentatif** de tous les patients concernés (gravité de la maladie +++)
- **Fiabilité** de la nouvelle procédure préalablement établie (précision, reproductibilité intra et inter observateurs)
- **Tous les patients** ont bien eu **les 2 procédures** (*gold standard* et nouveau test)
- **Description précise des procédures** utilisées, permettant la reproduction
- Définition précise et reconnue de la **normalité** avec le *gold standard*

Si tous ces points sont vérifiés, les résultats de l'étude sont **le reflet non biaisé des propriétés réelles** de la procédure évaluée. Il est alors licite de prendre en compte ces résultats.

Etude épidémiologique

2 types d'objectifs :

- **Descriptif :** ⇒ une étude **transversale** (non comparative) suffit.
- **Etiologique** : les meilleures méthodes sont, dans l'ordre : **Essai comparatif randomisé**, Etude de **cohorte** et Etude **cas-témoins**.

En pratique, il est très rare de pouvoir faire un essai randomisé (éthique et faisabilité). Le choix dépend ensuite **de la maladie étudiée** : si elle est rare ou d'apparition très lente, seule une étude cas-témoins est réalisable.

Check-list pour les études étiologiques :

- Etude **comparative**
- **Population et groupes** bien définis (exposés, non exposés, cas, témoins…)
- **Appariement** sur les facteurs pronostiques connus
- Analyse **ajustée** si facteurs de confusion
- Facteurs et évènements **mesurés de la même façon** dans les 2 groupes
- **Suivi** suffisamment long et complet (cohorte +++)

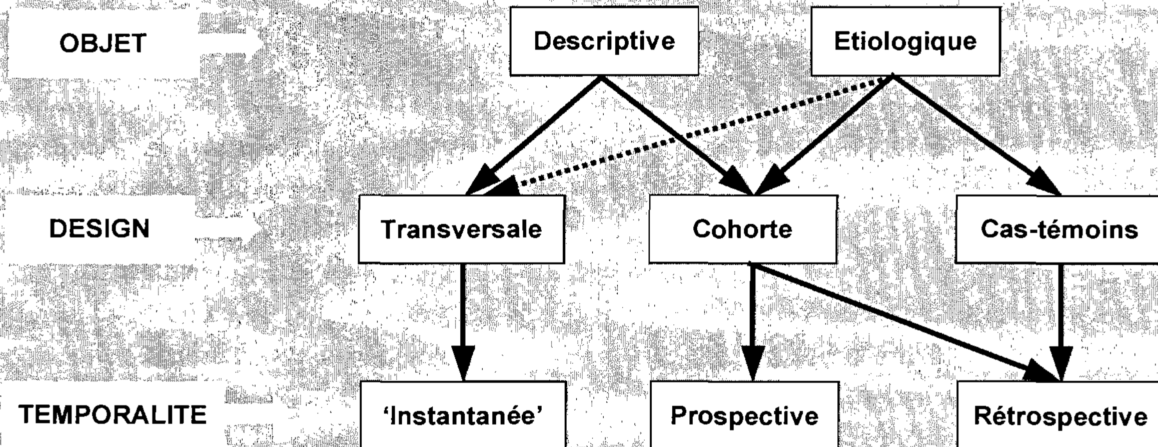
Check-list pour les études descriptives transversales :

- **Population et centres** bien définis
- **Critères d'inclusion et d'exclusion** précis et adaptés
- **Variables recueillies** adaptées et fiables

Classification des enquêtes épidémiologiques :

Il existe plusieurs façons de classer les enquêtes épidémiologiques. Une méthode simple et rapide consiste à considérer successivement les 3 éléments suivants :

- L'**objet** de l'enquête,
- Son **design**,
- Sa **temporalité**.



Etude pronostique

Check-list méthodologique pour les études pronostiques :

- Echantillon défini de façon à être **représentatif** de la population cible
- Patients inclus **au même moment** de l'histoire de la maladie
- **Suivi complet**
- **Suivi suffisamment long** pour détecter les événements recherchés
- **Critère de jugement objectif et non biaisé**
- Analyse **ajustée** sur les principaux facteurs pronostiques connus
- Nombre **limité** de nouveaux facteurs pronostiques testés

Evaluation d'un programme de dépistage

Check-list méthodologique pour les évaluations de programmes de dépistage :

- **Population candidate** bien décrite
- Etude **comparative randomisée**
- **Procédure de dépistage** bien décrite et reproductible
- Suivi possible pour **au moins de 80 %** de l'échantillon
- **Critère de jugement** adapté (mortalité spécifique +++)

OBJECTIF 9

Vérifier que les analyses statistiques (en fonction de notions élémentaires) sont cohérentes avec le projet du travail.

OÙ ? 

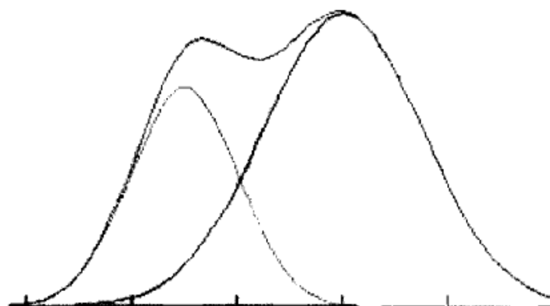
Titre

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion



L'essentiel pour comprendre :

1- Test inapproprié ⇒ validité de la conclusion remise en cause (validité interne)

2- Le choix d'un test statistique simple dépend :

- Du **critère de jugement** (variable qualitative ou quantitative)
- De la **question posée**
- Des **conditions d'applications** (CA) des tests usuels

3- Des outils statistiques particuliers sont utilisés dans les situations suivantes :

- Données **appariées** (=non indépendantes)
- Analyse de **survie** (données dites censurées)
- Analyse **multivariée**
- Quantification d'une **association**
- **Evaluation diagnostique**

1- Le bon test a-t-il été choisi ?



Critère de jugement = variable qualitative :

Question posée	Test classique	Conditions d'application	Si CA non respectées
Comparer 2 groupes	Chi deux	Effectifs théoriques > 5	Fisher
Comparer + de 2 groupes	Chi deux	Effectifs théoriques > 5	Fisher
Concordance	Coef. Kappa	--	--

Critère de jugement = variable quantitative :

Question posée	Test classique	Conditions d'application	Si CA non respectées
Comparer 2 groupes	Student	Distribution normale ou N ≥ 30	Mann-Whitney (= Wilcoxon)
Comparer + de 2 groupes	Analyse de variance à 1 facteur : ANOVA	Distribution normale ou N ≥ 30	Kruskal-Wallis
Association	Coefficient de corrélation de Pearson	Distribution normale ou N ≥ 30	Coefficient de corrélation de Spearman
Explication de Y par X	Régression Linéaire simple	--	--

2- Des situations particulières courantes :



Données appariées :

- Données appariées : **chaque mesure** du premier groupe est **reliée** d'une façon ou d'un autre à une mesure **particulière** du second.

Exemples : comparaison **avant/après** sur un seul groupe ; dosage de la glycémie par **deux techniques différentes** chez les mêmes sujets.

- Si plus de 2 groupes : on parle souvent de **mesures répétées**.

Les données appariées sont analysées avec des tests particuliers :

Test usuel	Equivalent pour données appariées
Chi-deux	Mac Nemar
Student	Student apparié
Mann-Whitney (= Wilcoxon)	Wilcoxon apparié
ANOVA	ANOVA pour mesures répétées
Kruskal Wallis	Friedman

Analyse de survie :

- Analyse de survie (**données censurées**) = prise en compte du **délai de survenue** d'un évènement
- Situations concernées : **étude pronostique**, **essai thérapeutique**
- Evènement = **décès** mais parfois aussi **complication**, **récidive**, réhospitalisation, etc.

Des techniques statistiques spécifiques existent :

Question posée	Analyse
Décrire la survie (un groupe)	Méthode de Kaplan-Meier
Comparer la survie (2 groupes)	Test du log-rank
Analyse multivariée	Modèle de Cox

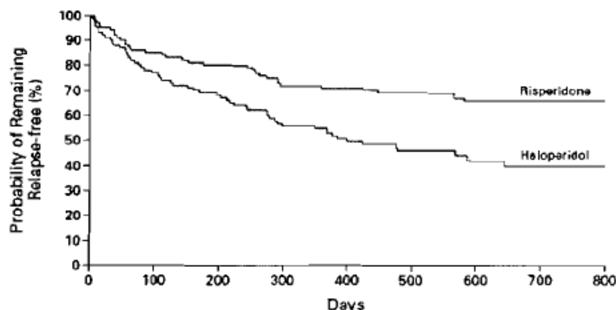


Fig . Kaplan–Meier Analysis of Time to Relapse in Patients Assigned to Risperidone or Haloperidol.

Analyse multivariée :

Exemples :

- Epidémiologie : explication **d'une variable** (= réponse) à partir de **plusieurs facteurs** (= covariables).
- Essai thérapeutique : **ajustement sur des facteurs de confusion** connus (âge, sexe, traitements concomitants...) susceptibles de modifier l'effet du traitement évalué sur le critère de jugement.

DONC : Quantification de **l'effet propre d'une variable** en tenant compte de l'effet de **covariables.**

- Variable réponse : qualitative, quantitative ou survie
- Covariables : qualitatives et/ou quantitatives

Le **choix** du modèle multivarié dépend de **la nature de la variable réponse** :

Type de variable réponse	**Modèle multivarié**
Qualitative	Régression logistique
Quantitative	Régression linéaire multiple Analyse de covariance
Survie	Modèle de Cox

Quantification d'une association :

	Malades	Non malades
Exposés	a	b
Non exposés	c	d

ATTENTION :
Jamais de RR dans une enquête cas témoins !

Risque relatif (RR) et **odds-ratio (OR)** sont utilisés en fonction de la situation. Ils peuvent être **bruts** (calculés directement à partir du tableau croisé) ou **ajustés** sur des covariables (analyse multivariée) :

	Situation	Calcul brut	Calcul ajusté	Interprétation
RR	Cohorte Essai	RR = [a/(a+b)] / [c/(c+d)]	Modèle de Cox	Rapport des risques d'être malade
OR	Cas-témoins Essai	OR = ad / bc	Régression logistique	Rapport des cotes d'exposition

Interprétation :

- RR et OR varient de 0 à l'infini
- RR = 1 : pas d'association
- RR > 1 : association positive (facteur de risque)
- RR< 1 : association négative (facteur protecteur)
- OR = RR si maladie rare

Risque Attribuable (RA) :

- Uniquement dans enquête de cohorte
- RA = [a/(a+b)] - [c/(c+d)]

Evaluation d'une procédure diagnostique (1) :

1- Paramètres de performance du nouveau test (sujet malade = *Gold Standard* +) :

- Sensibilité (Se) = % de tests positifs parmi les malades.
- Spécificité (Sp) = % de tests négatifs parmi les non malades.
- Valeur prédictive positive (VPP) = % de malades parmi les patients ayant un test positif
- Valeur prédictive négative (VPN) = % de non malades parmi les patients ayant un test négatif
- Efficacité (EFF) = % de bien classés (vrais positifs + vrais négatifs)/total

Contrairement à Se et Sp, **VPP et VPN dépendent de la prévalence de la maladie** dans l'échantillon +++

2- Rapports de vraisemblance (*likelihood ratios*) :

Les RV positif et négatif sont calculés à partir des paramètres de performance.
En connaissant le risque de base d'être malade (probabilité **pré-test**), on peut calculer la probabilité d'être malade après prise en compte du nouveau test (= probabilité **post-test**).

Situation	RV utilisé	Calcul	Interprétation d'un RV élevé
Test +	RV +	Se/(1-Sp)	Si Test +, risque de maladie +++
Test -	RV -	(1-Se)/Sp	Si Test -, risque de maladie ---

Valeur du RV	Variation de la probabilité de maladie après avoir fait le test
> 5	⇑ importante
1-5	⇑ faible
1	Nulle
0.2-1	⇓ faible
<0.2	⇓ importante

Interprétation des RV :

- RV+ et RV- varient de 0 à l'infini
- RV = 1 : aucune modification du risque de maladie après le test
- RV proche de 0 : importante ⇑ du risque
- RV élevé : importante ⇓ du risque

Donc plus **le RV s'écarte de 1**, plus le test étudié est **utile à la décision**.

Intérêt :

- **Choisir entre 2 tests** : RV+ le plus élevé pour affirmer un diagnostic et RV- le plus bas pour le rejeter.
- Calculer la **proba post-test** d'un sujet donné à partir du risque de base et du résultat du test (nomogramme de Fagan)

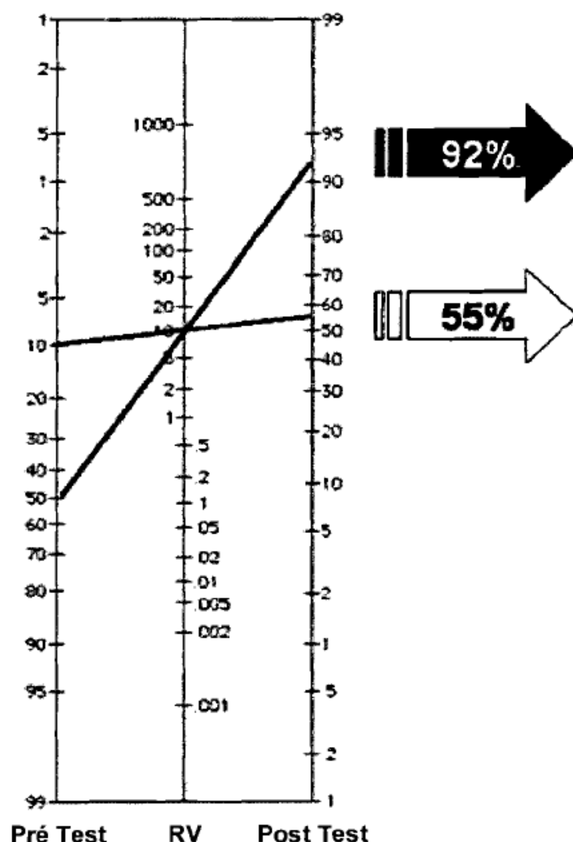
Nomogramme de Fagan :
Estimation de la probabilité post-test à partir de la probabilité pré-test et du rapport de vraisemblance.

	Malades	Sains	
Test +	**VP**	FP	⇒ **VPP**
Test -	FN	**VN**	⇒ **VPN**
	⇓	⇓	
	SE	**SP**	

RV+ = 10

10%

50%



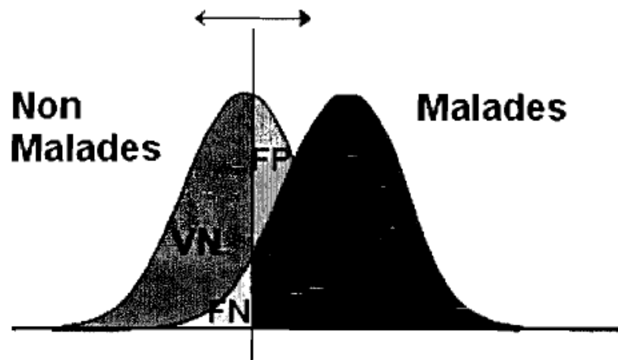
Evaluation d'une procédure diagnostique (2) :

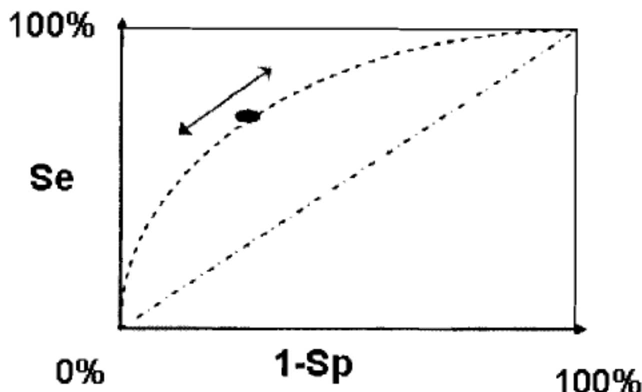
3- Courbe ROC (*Receiver-Operating Characteristic curve*):

- Évaluation d'un test diagnostique à **réponse continue** (par ex. dosage sérique)
- = ensemble des points (Se, 1-Sp) obtenus sur un même échantillon **en faisant varier le seuil** diagnostique.
- Aire sous la courbe (AUC) : quantification de la **performance globale** du test.

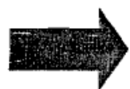
Intérêt :

- Déterminer **le meilleur seuil diagnostique** dans un contexte donné
- Evaluer la **performance globale** d'un test (aire sous la courbe = 100% : test parfait)
- **Comparer les performances de plusieurs tests** (comparaison des aires sous la courbe)



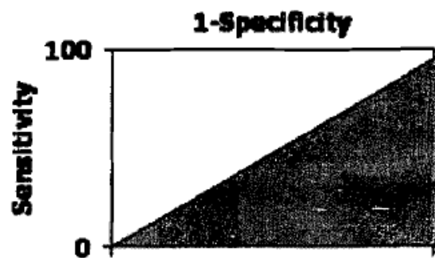






Test parfait :

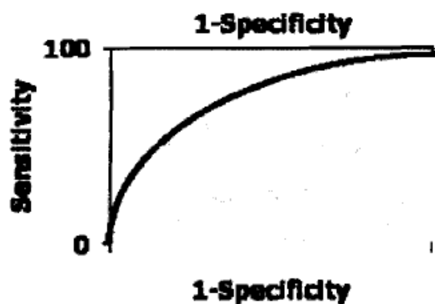
⇒ AUC = 1





Test inutile :

⇒ AUC = 0.5





Exemple de test réel :

⇒ AUC = 0.7

Divers :

Test unilatéral ou bilatéral ?

Exemple d'un essai thérapeutique :

- Test **bilatéral** : le nouveau traitement peut être **meilleur OU moins bon** que le traitement de référence.
- Test **unilatéral** : le nouveau traitement ne peut être **que meilleur**

⇒ Pour une comparaison donnée : **p en bilatéral = double du p en unilatéral**

Les tests unilatéraux sont donc **réservés aux rares situations où le sens de la différence attendue ne fait aucun doute.** Ce choix doit être fait *a priori* et doit être clairement justifié.

Régression ou corrélation ?

Régression et corrélation sont des notions distinctes qui s'appliquent à des **variables quantitatives**.

- **Régression** : quantifie dans quelle mesure **X prédit ou explique** Y. Suppose une **relation logique de X vers Y**.
- **Corrélation** (Pearson ou Spearman) : quantifie l'**association** entre deux variables quantitatives mesurées chez les mêmes sujets.

Analyse en sous-groupes :

= analyse d'une partie seulement de l'échantillon inclus

- **Résultats complémentaires** à ceux de l'analyse principale
- Formulation de **nouvelles hypothèses**
- Ne doit **JAMAIS** servir de base aux conclusions de l'article +++

OBJECTIF 10

Vérifier le respect des règles d'éthique.

Titre

Introduction

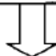
OÙ ?  **Méthodes**

Résultats

Discussion

L'essentiel pour comprendre :

Les règles d'éthique vont bien au-delà de la protection des personnes. Elles s'appliquent de la justification de l'étude à la discussion.



Règles d'éthique applicables à tous types de recherche :

Check-list :

- Etude **justifiée et utile**
- **Connaissances actuelles** prises en compte (*gold standard* diagnostique, traitement de référence, etc.)
- **Méthode** permettant de répondre à la question
- **Protocole** approuvé par un comité d'éthique
- Participants **volontaires**, **information écrite** et recueil du **consentement éclairé**
- Respect de la **vie privée** et de la **confidentialité**
- **Conclusion** conforme aux résultats
- Pas ou peu de **conflits d'intérêt**

Utilisation du placebo :
Uniquement si argumentaire éthique et scientifique solide +++ :

- Pathologie **bénigne** et **absence de risque** lié à la participation
- **Aucun autre moyen** d'établir l'efficacité et la tolérance de l'intervention évaluée

OBJECTIF 11

Analyser la présentation, la précision et la lisibilité des tableaux et des figures, leur cohérence avec le texte et leur utilité.

Titre

Introduction

Méthodes



Résultats

Discussion

Règles communes aux tableaux et aux figures :

- **Titre** informatif
- Compréhensibles même **isolés du reste de l'article**
- **Numérotés** par ordre d'apparition
- **Appelés** dans le texte
- **Fidèles** aux résultats +++
- **Peu de redondances** avec le texte, sauf pour les points principaux.

Figures et graphiques :

Rôles :

- Présenter une **distribution** (un seul groupe)
- Illustrer une **variation** (plusieurs groupes) et/ou une **évolution**

Règles de base :

- **Identification** claire des lignes, courbes et symboles utilisés
- Axes avec **légende et échelle**
- **Lisibilité et clarté**

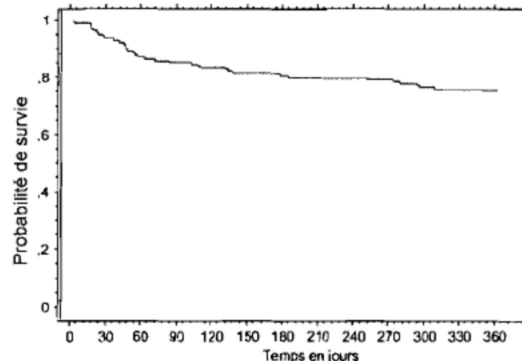


Fig. Graphe de survie cumulée de Kaplan-Meier

Tableaux :

Rôles :

- Présenter des informations **répétitives** de façon claire et synthétique
- Mettre en évidence les résultats **principaux**

Règles de base :

- Pas de lignes verticales
- Lignes horizontales uniquement pour séparer les titres du corps
- Un titre pour chaque colonne
- **Abréviations et explications** en notes de bas de tableau
- Symboles autorisés pour appeler les notes : ***, †, ‡, §, ||, **, ††, ‡‡,** etc.
- **Unités** +++ (titres de colonnes ou de lignes)
- **Données manquantes** explicitement signalées : ND (Non Disponible) ou DM (Donnée Manquante)

Souche	En-tête		En-tête	
	Titre de colonne *(unité)*	Titre de colonne *(unité)*	Titre de colonne *(unité)*	Titre de colonne *(unité)*
Titre de ligne				
Titre de ligne				
Titre de ligne				

Exemple de tableau respectant les conventions de mise en forme :

TABLE 3
Computed Confidence and Discrimination Parameters for Study Participants

Group	Confidence Parameter*	Discrimination Parameter*
Top 20 radiologists	0.88 ± 0.09	2.23 ± 0.12
Bottom 20 radiologists	1.25 ± 0.08	1.06 ± 0.08
All board-certified radiologists	1.17 ± 0.03	1.66 ± 0.04
Radiology residents	1.02 ± 0.06	1.14 ± 0.06
Other physicians	1.15 ± 0.07	0.62 ± 0.07

Note.—Data are the mean plus or minus the SD.
* The confidence parameter is the quotient of the SDs of the normal and abnormal radiographs.
* The discrimination parameter is the difference between the means of the distributions normalized to the variance of the distribution of positive radiographs.

OBJECTIF 12

Vérifier la présentation des indices de dispersion (valeurs extrêmes, quantiles, écarts types) des données numériques, et celle de l'imprécision des estimations (intervalle de confiance, variance, erreur standard de la moyenne…)

Titre

Introduction

Méthodes



Résultats

Discussion

Dispersion et imprécision :

1- Indices de dispersion des variables quantitatives :

- **Distribution normale** (ou gaussienne) : Variance ou déviation standard (= écart type)
- **Distribution non normale** :
    - Etendue (max - min)
    - Quartiles (⇒ intervalles contenant 25% des sujets ; Q2 = médiane)
    - Déciles (⇒ intervalles contenant 10% des sujets) et centiles (⇒ intervalles contenant 1% des sujets)

2- Imprécision des estimations :

Estimation sur un échantillon ⇒ quantification de son imprécision +++

- **Variable qualitative** : intervalle de confiance (IC) à 95% = zone contenant la vraie valeur avec 95% de chance.

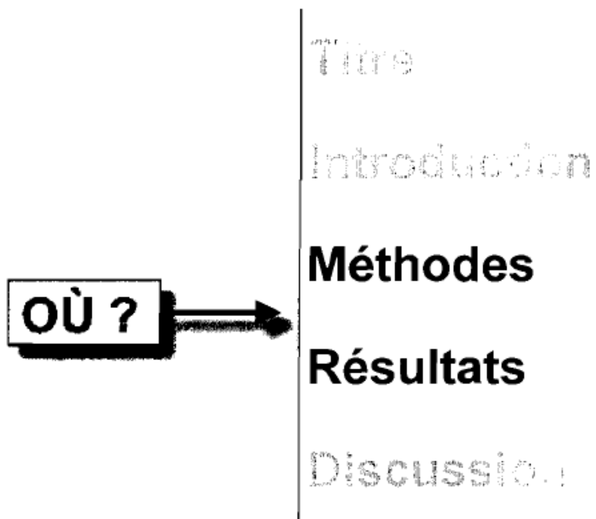
IC95 étroit = estimation précise.

Type d'étude	Eléments requis
Enquête transversale	IC95 des estimations (Incidence, prévalence, etc.)
Enquête cas témoins	IC95 des OR
Enquête de cohorte	IC95 des RR
Essai thérapeutique	IC95 de la taille de l'effet (Réduction relative du risque, etc.)
Evaluation diagnostique	IC95 des paramètres de performance (Se, Sp, etc.)
Etude pronostique	IC95 du risque d'évènement

- **Variable quantitative** : erreur standard de la moyenne. Erreur standard petite = estimation précise.

OBJECTIF 13

Discuter la nature et la précision des critères de jugement des résultats.



L'essentiel pour comprendre :

Le choix du critère de jugement principal (CJP) est essentiel car il permet de :

- Répondre à **l'objectif principal** de l'étude
- Calculer le **nombre de sujets nécessaire**

Les critères de jugement secondaires doivent être en nombre limité.

Le CJP est-il bien choisi ?



Les qualités du CJP idéal :

- **Unique** +++
- **Clinique** +++ (décès, évènement majeur…)
- Défini ***a priori***
- **Pertinent** par rapport à l'objectif
- **Précis**
- **Objectif**

Type d'étude	Exemples de CJP
Etude descriptive	Incidence, prévalence
Etude étiologique	Maladie étudiée
Evaluation diagnostique	Présence ou non de la maladie
Essai thérapeutique	Mortalité toutes causes Fracture du col du fémur AVC ischémique
Etude pronostique	Complication, décès
Evaluation de dépistage	Mortalité spécifique

Tout a-t-il été fait pour améliorer la précision du CJP ?

⇓

Partie Méthodes : moyens mis en œuvre pour améliorer la précision CJP :

- **Définition** claire et précise (unité, catégories, seuil de normalité...)
- **Méthode de mesure** détaillée et reproductible (moment de mesure, appareil, lecture et interprétation...)
- **Formation** des personnes chargées de le recueillir
- Utilisation d'échelles et de scores **validés** (EVA, échelle de la NYHA, score d'Apgar, score de Barthel...)
- Evaluation du CJP **en aveugle** du groupe si possible

Les CJ secondaires sont-ils bien choisis ?

⇓

Les critères de jugement secondaires :

- Répondent aux **objectifs secondaires**
- Sont définis ***a priori***
- Sont **en nombre raisonnable**
- **Ne fondent pas la conclusion** de l'étude +++

Différentes catégories de critères de jugement

Critère clinique :

- Reflet **direct** de **l'objectif du traitement** évalué +++

Exemple : mortalité toutes causes, mortalité spécifique, survenue d'un IDM ou d'un AVC...

Critère intermédiaire :

- Reflet d'un mécanisme biologique ou pharmacologique (ex. : marqueur sérique, tension artérielle, HbA1c)
- **Non directement relié à l'objectif** du traitement
- **Rarement pertinent +++**

Critère de substitution :

- Critère **intermédiaire** utilisé à la place d'un **critère clinique** lorsque ce dernier n'est **pas utilisable** (délai de survenue important, recueil complexe, caractère invasif, coût)
- **Conditions d'utilisation** :
  - Relation avec le critère clinique **établie et indiscutable +++**
  - **Fiable** et **reproductible ; Sensible** et **spécifique**
- **Interprétation prudente** des résultats basés sur un CJP de substitution +++

Critère composite :

- **Combinaison** de plusieurs critères

Exemples : survie sans VIH (évènement = décès OU séroconversion), survie sans récidive (évènement = décès OU récidive tumorale)

- **Vision globale** d'un processus pathologique
- Interprétation parfois **délicate**

OBJECTIF 14

Relever les biais qui ont été discutés. Rechercher d'autres biais éventuels non pris en compte dans la discussion et relever leurs conséquences dans l'analyse des résultats.



Titre

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

L'essentiel pour comprendre :

Biais = erreurs **systématiques**

Leur impact peut être **limité** à différentes étapes :

- Lors de la **planification** (Ex : randomisation)
- Lors de **l'analyse** (Ex : ajustement, ITT)

L'impact des biais ni évités ni pris en compte doit être **abordé dans la discussion**.

Un biais important peut **remettre en cause la conclusion** +++ (validité interne)

L'impact d'un biais est à évaluer **au cas par cas**.

A chaque type d'étude correspondent **quelques biais principaux**.

1-Planification — **BIAIS EVITE ?**



2-Analyse — **BIAIS PRIS EN COMPTE ?**



3-Discussion — **BIAIS DISCUTE ?**

Essai thérapeutique :



Biais	Principe	Procédures pour le limiter
Sélection	Non comparabilité des groupes au départ	• Randomisation
Confusion	Modification apparente de l'effet par un tiers facteur	• Groupe contrôle • Restriction de l'échantillon • Stratification/Ajustement
Exécution	Suivi et prise en charge variables selon le groupe	• Double aveugle
Exclusion	Sujets non suivis ou non analysés	• Peu de perdus de vue • Pas de sorties d'essai
Attrition	Sujets analysés dans un groupe différent de celui déterminé par la randomisation	• Intention de traiter
Evaluation	Mesure du CJP variable selon le groupe	• CJP objectif et bien défini • Double (voire triple) aveugle

Etude de cohorte :



Biais	Principe	Procédures pour le limiter
Sélection	Groupes mal constitués (travailleurs sains, non-réponse des cas graves)	• Définition précise des critères d'inclusion et d'exclusion
Suivi	Perdus de vue pour une raison liée à la maladie	• Méthodologie de suivi rigoureuse
Information	Recueil de l'exposition et de la maladie hétérogène (mensonge, subjectivité de l'enquêteur, suspicion de diagnostic chez les exposés)	• Recueil fiable et standardisé • Recueil en aveugle du groupe
Confusion	Modification apparente de la relation étudiée par un tiers facteur	• Ajustement

Etude cas-témoins :



Biais	Principe	Procédures pour le limiter
Sélection	Groupes mal constitués (témoins +++) (meilleure détection des sujets exposés, survie sélective des cas les moins graves)	• Définition précise des critères d'inclusion et d'exclusion
Information	Recueil de l'exposition hétérogène (mensonge, bais de mémorisation, subjectivité de l'enquêteur, information manquante)	• Recueil fiable et standardisé • Recueil en aveugle
Confusion	Modification apparente de la relation par un tiers facteur	• Ajustement
Analyse	Inflation du risque alpha (comparaisons multiples)	• Pas de comparaisons multiples • OU correction (ex. : Bonferroni)

Etude transversale :



Biais	Principe	Procédures pour le limiter
Sélection	Echantillon non représentatif de la population cible (survie sélective des cas les moins graves, non-réponse des cas graves)	• Définition précise des critères d'inclusion et d'exclusion
Information	Recueil hétérogène (mensonge, subjectivité de l'enquêteur, information manquante)	• Recueil fiable et standardisé
Confusion	Modification apparente de la relation par un tiers facteur	• Ajustement
Analyse	Inflation du risque alpha (comparaisons multiples)	• Pas de comparaisons multiples • OU correction (Bonferroni)

Evaluation d'une procédure diagnostique :



Biais	Principe	Procédures pour le limiter
Sélection	Echantillon non représentatif de la population cible (prévalence+++)	• Définition précise des critères d'inclusion et de non inclusion
Classement	Sujets mal classés (sain au lieu de malade ou vice-versa)	• *Gold standard* (GS) reconnu • Définition consensuelle de la normalité n'incluant pas le nouveau test
Comparaison	Réalisation du *gold standard* non systématique	• GS et nouveau test indépendants
Evaluation	Interprétation du nouveau test influencée par le résultat du GS	• Evaluation en aveugle du GS

Evaluation d'un programme de dépistage :



Biais	Principe	Procédures pour le limiter
Sélection	Echantillon non représentatif de la population cible (volontariat, cas vivants de meilleur pronostic)	• Taux de participation élevé
Avance au diagnostic	Survie apparemment plus longue des sujets dépistés car stades plus précoces	• CJP = mortalité spécifique • Etude randomisée
Sur diagnostic	Augmentation apparente de l'incidence par dépistage de cas à des stades très précoces	• CJP = mortalité spécifique
Non détection	Suivi insuffisant pour détecter tous les évènements	• Durée de suivi adaptée à l'histoire naturelle de la maladie dépistée

OBJECTIF 15

Vérifier la logique de la discussion et sa structure. Reconnaître ce qui relève des données de la littérature et ce qui est opinion personnelle de l'auteur.

Titre

Introduction

Méthodes

Résultats



Discussion

Structure d'une discussion :

1- Plan classique :

- Synthèse des **principaux résultats** (aspects nouveaux et importants +++)
- **Mécanismes** susceptibles d'expliquer ces résultats
- **Limites** de l'étude (conséquences des biais non pris en compte +++)
- **Réponse à la question** posée
- Comparaison avec la **littérature existante**
- **Généralisabilité** des résultats
- Conclusion : **implications** pour la pratique médicale
- Formulation **de nouvelles hypothèses** de recherche

2- Ce qui ne doit jamais figurer dans la discussion :

- **Contexte et justification** (partie Introduction)
- **Méthodologie** mise en œuvre (partie Méthodes)
- **Résultats** détaillés ou nouveaux résultats (partie Résultats)

Comment faire la part des choses ?

3 sources d'information sont utilisées dans une discussion :

- Faits **issus de l'étude** (ex : résultats, limites, généralisabilité, réponse à la question…)
- Données de la **littérature** (ex : mécanismes reconnus, données existantes…)
- **Opinion** personnelle (ex : formulation de nouvelles hypothèses, proposition de mécanismes…)

Faits issus de l'étude : (Temps utilisé = passé)

⇒ Directement basés sur les résultats et les éléments méthodologiques de l'étude

Données de la littérature : (Temps = présent)

⇒ Justifiées par une référence

Tout le reste = opinion personnelle des auteurs : (Temps = présent)

Attention : ne doit pas servir de base à la conclusion de l'article +++

OBJECTIF 16

Discuter la signification statistique des résultats.

Titre

Introduction

Méthodes

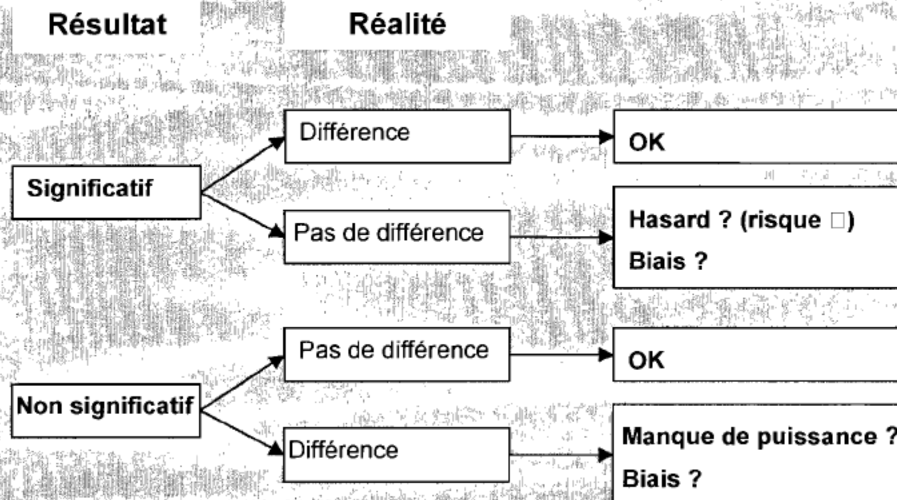
Résultats



Discussion

L'essentiel pour comprendre :

Raisonnement à partir du résultat d'une analyse statistique :



En pratique, devant un test non significatif, on ne peut pas conclure à une absence de différence.

Comment juger de la significativité ?



1- Si p calculé (résultat du test statistique) :

- **p ≤ 5 %** : **statistiquement significatif** (le simple hasard ne suffit probablement pas à expliquer la différence)
- **p > 5 %** : non significatif (différence probablement due au hasard) ; **pas de conclusion +++**

Attention ! La **valeur** du p ne reflète pas **la taille** de la différence (cf. objectif 17).

2- Si intervalle de confiance (RR et OR) :

- **IC 95 ne contenant pas 1** : statistiquement **significatif**
- **IC contenant 1** : non significatif ; **pas de conclusion +++**

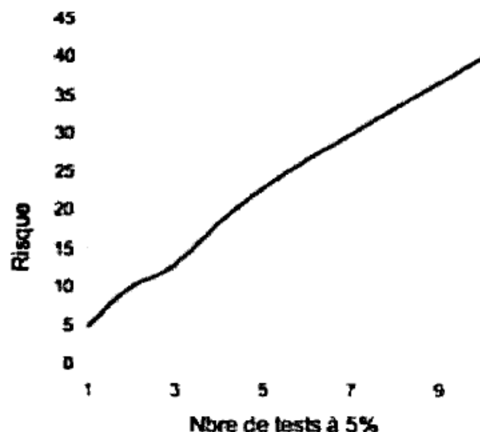
3- Un cas particulier : les tests multiples :

= **plusieurs tests** réalisés pour répondre à la **même question**

- Le risque d'erreur alpha réel est **bien supérieur à 5%**

⇒ **Inflation du risque alpha** (cf. graphique)

- **Correction** statistique lors de l'analyse (Ex : Bonferroni)



OBJECTIF 17

Discuter la signification clinique des résultats.



Titre

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

L'essentiel pour comprendre :

Un résultat *statistiquement* significatif n'est pas toujours *cliniquement* pertinent !

La valeur du p ne reflète pas la taille de l'effet mis en évidence.

Il faut donc évaluer la taille de l'effet et sa précision.

1- Quelle est la taille de l'effet ?

Essai comparatif avec CJP binaire (décès par exemple) :

Risque de base (placebo ou traitement de référence) (X)	20/100 = 0,20 ou 20%
Risque avec nouveau traitement (Y)	15/100 = 0,15 ou 15%
Risque Relatif : RR = Y/X	0,15/0,20 = 0,75
Réduction Absolue du Risque : RAR = (X-Y)	0,20 - 0,15 = 0,05
Réduction Relative du Risque : RRR = (1-RR) x 100	(1-0,75) x 100 = 25%
Intervalle de confiance à 95% de la RRR	-38% à +59%
Nombre de Sujets à Traiter pour éviter un évènement : NST = 1/RAR	1/0,05 = 20

Le nouveau traitement permet d'éviter en moyenne 1 décès pour 20 patients traités.

2- Quelle est la précision de l'estimation ?



Essai comparatif avec CJP binaire (décès par exemple) :

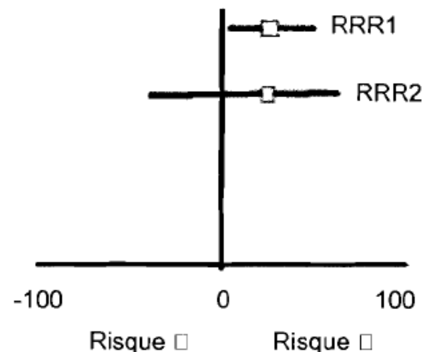
Taille réelle de l'effet: impossible à déterminer

⇒ IC 95 : zone à l'extérieur de laquelle l'effet réel a très peu de chance de se trouver

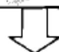
- RRR1 = 25% [9% ; 41%] : on peut raisonnablement exclure une RRR inférieure à 9%
- RRR2 = 25% [-38% ; 59%] : on ne peut pas raisonnablement exclure une RRR inférieure à 0

DONC :

- Estimation ponctuelle seule : insuffisante
- La précision augmente avec la taille de l'échantillon
- Borne inférieure de l'IC = plus petit effet envisageable



Et pour les autres situations ?



Situation	Taille et précision de l'estimation
Essai clinique, CJP continu	Différence absolue des moyennes + IC95 Différence relative des moyennes + IC95
Enquête épidémiologique	RR ou OR + IC95 (borne inférieure)
Evaluation diagnostique	Se, SP, VPP et VPN + IC95 RV positif et négatif + IC95
Programme de dépistage	Réduction de la mortalité spécifique + IC95
Evaluation pronostique	Probabilité de survenue de l'évènement + IC95
Cohorte ou essai avec analyse de survie	Rapport des risques + IC95

OBJECTIFS 18 & 19

Vérifier que les résultats offrent une réponse à la question annoncée.

Vérifier que les conclusions sont justifiées par les résultats.

Titre

Introduction

Méthodes

OÙ ? →

Résultats

Discussion

L'essentiel pour comprendre :

1 – Les résultats répondent à la question :

- Analyse et présentation des résultats conformes au **type de question** posée,
- Résultat obtenu sur **échantillon** entier (en ITT si essai de supériorité),
- Mesure de l'effet de **l'intervention** ou de l'exposition,
- **Comparaison** envisagée effectivement réalisée,
- Analyse principale faite sur le **critère de jugement principal.**

2 – La conclusion est conforme aux résultats :

- Conclusion basée sur le résultat de **l'analyse principale**,
- Pas **d'extrapolation** au-delà de la population cible,
- Pas **d'interprétation** abusive.

OBJECTIF 20

Indiquer le niveau de preuve de l'étude (grille de l'ANAES/HAS).

OÙ ? → **Méthodes**

Titre

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

TYPE D'ETUDE	NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTERATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Essai comparatif randomisé de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	Niveau 1	**Grade A** Preuve scientifique établie
Essai comparatif randomisé de faible puissance Étude comparative non randomisée bien menée Étude de cohorte	Niveau 2	**Grade B** Présomption scientifique
Étude cas-témoin	Niveau 3	**Grade C** Faible niveau de preuve scientifique
Étude comparative comportant des biais importants Étude rétrospective Série de cas Étude épidémiologique descriptive (transversale, longitudinale)	Niveau 4	

OBJECTIF 21

Discuter la ou les décisions médicales auxquelles peuvent conduire les résultats et la conclusion de l'article.

Titre

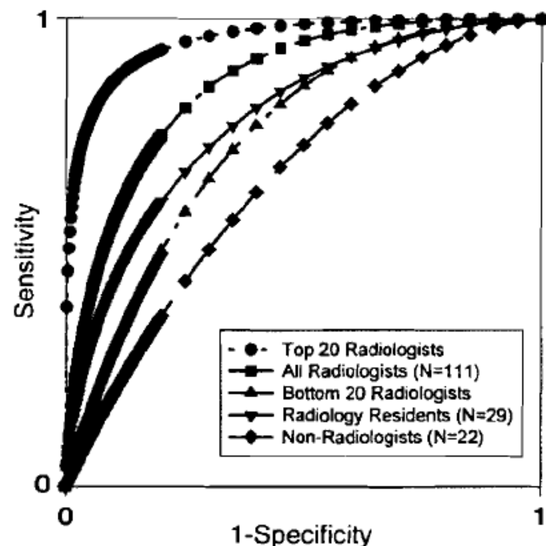
Introduction

Méthodes

Résultats

OÙ ? →

Discussion



Les résultats sont-ils utiles ?

Essai thérapeutique :

- Mon patient est-il différent de ceux inclus dans l'essai ?
- Tous les critères cliniquement importants ont-ils été pris en compte ?
- Le rapport bénéfice/risque est-il favorable ?

Etude épidémiologique :

- Les résultats sont-ils applicables à ma pratique ?
- Quelle est la grandeur du risque évalué ?
- Faut-il stopper le facteur d'exposition ?

Etude diagnostique :

- La reproductibilité du test est-elle bonne ?
- Mon patient est-il différent de ceux inclus dans l'étude ?
- Quel est l'impact du résultat du test sur la décision de prise en charge ?
- Quel est le bénéfice potentiel réel pour le patient ?

Etude pronostique :

- Mon patient est-il différent de ceux inclus dans l'étude ?
- Quel est l'impact sur la décision thérapeutique ?
- Quel est l'impact sur l'information ou le conseil du patient ?

Illustration 1 : sources de variabilité de l'effet



Pourquoi l'effet observé dans la réalité est parfois différent de celui observé dans un essai ?

Facteurs biologiques :

1. Différence d'ordre physiopathologique
2. Différence biologique entre les patients de l'essai et les patients vus en pratique

Facteurs socio-économiques :

3. Ecart important de compliance entre la population de l'essai et la population réelle
4. Ecart important dans les pratiques des médecins prescripteurs

Facteurs épidémiologiques :

5. Comorbidités et traitements concomitants susceptibles de modifier le rapport bénéfice/risque
6. Modification significative du risque de survenue d'effets secondaires

Illustration 2 : calcul du rapport bénéfice/risque



Prise en compte des effets secondaires d'un nouveau traitement :

Risque de base (placebo) (X)	20/100 = 0,20 ou 20%	
Risque avec traitement (Y)	15/100 = 0,15 ou 15%	
Risque relatif (Y/X)	0,15/0,20 = 0,75	
Réduction absolue du risque (X-Y)	0,20 - 0,15 = 0,05	
Nbre de sujets à traiter pour éviter un évènement (1 / (X - Y)	1/0,05 = **20**	⇨ **BENEFICE**
Incidence des effets secondaires graves	10 % ou 0,10	
Nbre d'effets secondaires par événement évité	20 x 0,1 = **2**	⇨ **RISQUE**

En moyenne, traiter 20 patients permet d'éviter 1 évènement mais expose à 2 effets secondaires graves.

Donc, si la sévérité de l'évènement évité et celle des effets secondaires sont du même ordre, le rapport bénéfice/risque du nouveau traitement est défavorable.

Illustration 3 : importance du risque de base



Situation 1 : prescription de la molécule X (entraînant une réduction relative de mortalité de 25%) dans une population où le risque de base de décès est de 20% :

Risque de base de décès	20%
Réduction relative du risque	**25%**
Réduction absolue du risque (25% de 20%)	5%
Nombre de sujets à traiter pour éviter un décès (100/5)	**20**

Situation 2 : prescription de la même molécule X dans une autre population où le risque de base de décès est de 2% :

Risque de base de décès	2%
Réduction relative du risque	**25%**
Réduction absolue du risque (25% de 2%)	0,5%
Nombre de sujets à traiter pour éviter un décès (100/0,5)	**200**

QR

QUESTIONS-REPONSES

ECN
EPREUVES CLASSANTES NATIONALES
QR Questions-Réponses
• 1780 QUESTIONS
• OBJECTIFS
• POINT FAR
• 10 QUESTIONS PHARES
• 10 COMMANDEMENTS
E. ZANA - J.B MULLER
J. BELGHITI - F. GALVAO
M. BELLAICHE
06

ECN
EPREUVES CLASSANTES NATIONALES
QR Questions-Réponses
HANDICAP
• NOUVELLES LOIS
• NOUVEAUX DECRETS MINISTERIELS
• CONFERENCES DE CONSENSUS
• MOTS CLES & ZEROS
• 10 COMMANDEMENTS
• REPONSES DU CONCOURS DE 2005 A 2007
COLLECTIF
29
VG



Editions Vernazobres-Grego

OBJECTIF 22

Identifier la structure IMRAD (Introduction, Matériel et méthode, Résultats, Discussion) et s'assurer que les divers chapitres de la structure répondent à leurs objectifs respectifs.

Titre

Introduction

Méthodes



Résultats

Discussion

L'essentiel pour comprendre :

La structure IMRAD : *Introduction, Methods, Results And Discussion*

Introduction	Contexte et objectifs
Méthodes	Ce qui a été fait
Résultats	Tous les résultats et rien que les résultats
Discussion	Interprétation et mise en perspective

INTRODUCTION

Contexte de l'étude :

- Synthèse des connaissances sur le sujet
- Nature et importance du problème étudié
- Lacunes et interrogations justifiant l'étude

Objectif principal :

- Sous forme de question +++
- Population, plan expérimental utilisé, facteurs et interventions, critère de jugement principal

Objectifs secondaires

METHODES

Contient uniquement des informations disponibles **AVANT** le début de l'étude (ni résultats ni commentaires). Permet en principe au lecteur de **reproduire** l'étude.
Les choix faits sont justifiés par des **références bibliographiques**.

Participants :

- Population source, lieu et période d'inclusion
- Critères d'inclusion et d'exclusion
- Modalités de sélection (randomisation +++)

Mise en œuvre :

- Plan expérimental
- Description de l'intervention (si médicament : DCI, posologie, durée et voie d'administration)
- Méthode de mesure du CJP (procédure de recueil, appareil de mesure, informations techniques)
- Limitation des principaux biais (ex. : double aveugle)

Statistiques :

- Calcul du NSN
- Stratégie d'analyse statistique
- Tests utilisés, méthode de calcul de la précision des estimations et de la taille de l'effet

RESULTATS

"Tous les résultats et rien que les résultats"

Principe généraux :

- Présentation des résultats dans un ordre logique
- Complémentarité entre le texte, les tableaux et les figures
- Y compris d'éventuels résultats négatifs !
- Pas de commentaires ni d'interprétation
- Pas de comparaison avec les données de la littérature

Contenu :

- Taille et caractéristiques à l'inclusion de l'échantillon étudié
- Si plusieurs groupes : comparabilité initiale
- Effectifs aux principales étapes de l'étude (graphique de flux)
- Résultats de l'analyse principale (ceux répondant à la question étudiée)
- Résultats des analyses secondaires

DISCUSSION

Plan classique :

- Synthèse des principaux résultats (aspects nouveaux et importants +++)
- Mécanismes susceptibles d'expliquer ces résultats
- Limites de l'étude (conséquences des biais non pris en compte +++)
- Réponse à la question posée
- Comparaison avec la littérature existante
- Généralisabilité des résultats
- Conclusion : implications pour la pratique médicale
- Formulation de nouvelles hypothèses de recherche

Ce qui ne doit jamais figurer dans la discussion :

- Contexte et justification (introduction)
- Méthodologie mise en œuvre (méthodes)
- Résultats détaillés (résultats)

Et la forme générale de l'article ?

Rédaction :

- Brièveté et concision : article synthétique, phrases courtes (une quinzaine de mots maximum)
- Clarté et précision : formulation simples, tournures de phrase directes
- Respect des règles de base de grammaire et d'orthographe

Le temps des verbes :

- Généralisations, faits acceptés et admis, opinion d'auteur ⇒ Présent
- Méthodes et résultats obtenus ⇒ Passé

Divers :

- Micro-organismes : en entier une fois puis premier nom abrégé : *Vibrio cholerae*, puis *V. cholerae*
- Nomenclatures internationales et unités du système international
- Abréviations expliquées lors de leur première utilisation

OBJECTIF 23

Faire une analyse critique de la présentation des références.

Titre

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

OÙ ?  **Références**

L'essentiel pour comprendre :

Les références justifient tout fait énoncé : contexte, méthodes, données de référence.

2 éléments à analyser : le contenu et la forme des références

Contenu

La mention des références doit permettre au lecteur de **retrouver facilement** les articles concernés.

L'objectif n'est pas d'atteindre l'exhaustivité : les sources **les plus pertinentes** suffisent.
Les articles **originaux** sont souvent plus informatifs et précis que les revues de la littérature.

Seules les références **effectivement appelées** sont citées.
Les articles **les plus récents** dans le domaine doivent être pris en compte.

Références à éviter :

- Abstracts, lettres, actes de congrès non publiés
- Communications personnelles
- Travaux non évalués par les pairs (thèse, mémoire…)

Référence à des articles en cours de publication :

- Article soumis = « non publié »
- Article accepté = « sous presse » ou « accepté »

Forme

Dans le texte : **numéro entre crochets** qui renvoie à la citation complète à la fin de l'article.
Numérotation dans l'ordre d'apparition.

Système le plus répandu : système numérique séquentiel de **Vancouver** : Premier auteur (nom en entier et première lettre du prénom), autres auteurs (si + de 6 : « et al. »), titre, journal, année, volume, pages.

Titres des journaux abrégés selon **l'Index Medicus**.

Références **électroniques** : citées entre parenthèses directement dans le texte ou appelées par un numéro.

Article **en cours de publication** : "*avec l'autorisation de l'auteur*".

Quelques exemples :

Article original :

Viberti G, Hill R, Jarrett R. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulindependent diabetes mellitus. *Lancet*. 1982;1:1430.

Chapitre d'ouvrage :

Rychlik I, Fliser D, Ritz E. Non-diabetic renal disease in type 2 DM. In: Ritz E, Rychlik I, eds. *Nephropathy in Type 2 Diabetes.* Oxford, England: Oxford University Press; 1999:7-88.

Rapport :

USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End- Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2002.

OBJECTIF 24

Faire une analyse critique du titre.



Titre

Introduction

Méthodes

Résultats

Discussion

Références

L'essentiel pour comprendre :

« Concision, clarté, précision, honnêteté et pertinence. »

Forme :

- Concision +++
- Pas d'abréviations

Contenu :

Idéalement : Objet, population, pathologie, intervention et facteur étudiés, plan expérimental.

Le lecteur doit pouvoir comprendre instantanément de quoi l'article traite.

Exemples :

- *Risque de fracture pelvienne après irradiation pelvienne chez la femme âgée.*
- *Radiothérapie conventionnelle versus à dose élevée dans les adénocarcinomes localisés de la prostate. Essai comparatif randomisé.*

L'EPREUVE DE RESUME

Principes :

- Plan IMRAD
- Moins de 250 mots +++
- Fidélité à l'article +++ (pas d'interprétation, **pas de critique** !!)

Exemple de structure tenant compte de l'équilibre entre les parties :

- Situation du sujet (facultatif) : 1 phrase
- Objectif : 1 phrase
- Méthodes : 2-3 phrases
- Résultats : 2-3 phrases
- Conclusion : 1 phrase

Éléments indispensables :

- Introduction : objectif de l'essai ou hypothèse testée
- Méthodes : plan expérimental, participants, intervention/facteurs étudiés, CJP
- Résultats : effectifs, résultat de l'analyse principal
- Discussion : conclusion des auteurs

Synthèse : la LCA en 1 page

1- Quelle est la question étudiée ?

2- Puis-je croire la conclusion ?
(validité *interne*)

3- Quels sont les résultats ?

4- La conclusion est-elle utile en pratique ?
(validité *externe*)

Grille CONSORT pour les essais cliniques

- Comment les participants ont-ils été assignés aux interventions

INTRODUCTION

- Contexte : Contexte scientifique et explication du bien-fondé

METHODES

- Participants :
  - Critères d'éligibilité des participants
  - Structures et lieux de recueil des données
- Interventions : Détails précis des interventions proposées pour chaque groupe, comment et quand elles ont été véritablement conduites
- Objectifs : Objectifs spécifiques et hypothèses
- Critères de jugement :
  - Critères de jugement principal et secondaires clairement définis
  - Toute méthode utilisée pour améliorer la qualité des mesures (ex : observations multiples, entraînement des évaluateurs)
- Taille de l'échantillon :
  - Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminée ?
  - Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt
- Randomisation :
  - Production de la séquence : Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort
  - Restriction : Détails relatifs à une méthode de restriction (blocs, stratification)
- Assignation secrète :
  - Méthode utilisée pour mettre en œuvre la séquence d'allocation randomisée (ex : enveloppes numérotées ou allocation téléphonique centralisée), en précisant si elle est restée scellée jusqu'à l'allocation des interventions
  - Mise en œuvre : Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes ?

- Aveugle :
  - Savoir si les participants, ceux qui administrent les traitements et ceux qui évaluent le résultat étaient en aveugle du groupe d'assignation des interventions
  - Comment le succès de l'aveugle a-t-il été évalué ?
- Méthodes statistiques :
  - Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes en regard du (des) critère(s) principal(aux) de jugement
  - Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles des analyses de sous-groupe ou des analyses ajustées

RESULTATS

- Flux des participants :
  - Flux des sujets à chaque étape (un diagramme est fortement recommandé)
  - Décrire les écarts au protocole initial, et leurs raisons
- Recrutement : Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi
- Données à l'inclusion : Caractéristiques démographiques et cliniques de chaque groupe à l'inclusion
- Effectifs analysés : Nombre de participants (dénominateur) par groupe inclus dans chaque analyse et préciser si l'analyse était en 'intention de traiter'. Donner les résultats en nombre absolu lorsque cela est possible (ex : 10 sur 20, et non 50%)
- Critères et estimations : Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner un résumé des résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet et sa précision (ex : intervalle de confiance à 95%)
- Analyses accessoires : Aborder la multiplicité des analyses en décrivant toute analyse supplémentaire réalisée, comprenant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées en précisant les analyses spécifiées a priori et les analyses exploratoires
- Effets secondaires : Tout événement indésirable ou effet secondaire important dans chaque groupe d'intervention

DISCUSSION

- Interprétation : Interprétation des résultats en tenant compte des hypothèses, des sources de biais potentiels ou d'imprécision et des dangers associés à la multiplicité des analyses et des critères de jugement
- "Généralisabilité" : Généralisabilité (validité externe) des résultats de l'essai
- Preuve globale : Interprétation générale des résultats dans le contexte des preuves actuelles

Sources des illustrations :

http://eb.medecine.univ-paris5.fr/moodle

http://www.has-sante.fr

Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2003 Jun 25;289(24):3273-7.

Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, Durham SB, Virnig BA. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. JAMA. 2005 Nov 23;294(20):2587-93.

Rozenberg P, Bussieres L, Chevret S, Bernard JP, Malagrida L, Cuckle H et al. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second trimester ultrasound examination in an unselected population. Gynecol Obstet Fertil. 2007 Apr;35(4):303-11.

Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA. 2001 Apr 18;285(15):1987-91.

Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. BMJ. 2003 Jan 4;326(7379):41-4.

Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, Connolly CJ, Prystai GD, Bayes AJ et al. Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias that Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair: PAPABEAR: a randomized controlled trial. JAMA. 2005 Dec 28;294(24):3093-100.

Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 Dec 17;290(23):3073-80.

Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R; Risperidone-USA-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. N Engl J Med. 2002 Jan 3;346(1):16-22.